

Komplikasyonsuz Gebeliklerde Pregnancy Associated Plasma Protein-A ve Serbest Human Koryonik Gonadotropin Değerlerinin Bebeğin Cinsiyeti, Kilosu ve Boyunu Belirlemedeki Yeri

The Role of Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Free Human Chorionic Gonadotropin Values in Determining Baby's Gender, Weight and Height in Uncomplicated Pregnancies

Filiz ALKAN BAYLAN¹, Selim KARAKÜÇÜK²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Maternal serumda 0.5-2.5 MoM aralığındaki sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerlerinin fetal cinsiyet, yenidoğan ağırlığı ve boyunu tahmin etmede etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Birinci trimester taraması için anomali taraması yapılan 519 tekil, komplikasyonsuz gebelikte ölçülen tarama testi biyokimyasal bileşenlerinden sβ-HCG ve PAPP-A değerleri ile doğum sonu yenidoğanın cinsiyet, boy ve ağırlık verileri retrospektif olarak bulunarak karşılaştırıldı.

Bulgular: sβ-HCG MoM değerinin kız bebeklerde, erkek beklere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu (p: 0.01). ROC analizinde sβ-HCG MoM değerinin kız cinsiyeti tanımda istatistiksel olarak anlamlı (AUC: %56.6, güven aralığı: 0.516-0.615, p: 0.01) olduğu tespit edildi. sβ-HCG MoM değerinin, yenidoğan cinsiyetini doğru tahmin etmedeki sensitivitesinin %66.3, spesifitesinin ise %51.9 olduğu (cut off değeri: 0.855 MoM) görüldü. PAPP-A MoM değerinin yeni doğan ağırlığı (r: 0.175, p: <0.001) ve boyu (r: 0.166, p: <0.001) ile pozitif bir korelasyon gösterdiği ve sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan boyu arasında çok zayıf bir korelasyon olduğu (r: 0.099, p: <0.005) izlendi.

Sonuç: Çalışmamız birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinden sβ-HCG MoM değerinin fetal cinsiyet ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlk trimesterde ultrasonografi ile fetal cinsiyetin kesin olarak belirlenmesi çoğunlukla mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla cinsiyete bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklar gibi cinsiyet tayininin önem arz ettiği durumlarda invaziv olmayan bir yöntem olması ve ek bir maliyet gerektirmemesi açısından sβ-HCG MoM değeri fikir verici olabilir. Ayrıca çalışmamızda komplikasyonsuz gebelerde PAPP-A MoM seviyesinin, yenidoğanın boyu ve ağırlığı gibi fetal gelişimi gösteren parametreler ile ilgili bilgi verdiği görülmüştür. Bu ilişkinin fetal gelişimi etkileyen birçok sosyo-demografik etkenin hesaba katıldığı geniş kapsamlı prospektif çalışmalar yapılarak daha da netleşeceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: PAPP-A, sβHCG, Fetal cinsiyet, Yenidoğan kilosu

Abstract

Objectives: To evaluate the effectiveness of sβ-HCG and PAPP-A MoM values in the range of 0.5-2.5 MoM in maternal serum in predicting fetal sex, newborn weight and height.

Material and Methods: The sβ-HCG and PAPP-A values of the screening test biochemical components of 519 single, uncomplicated pregnancies that were screened for anomaly for the first trimester screening were retrospectively compared with the sex, height and weight data of the postpartum newborn.

Results: The sβ-HCG MoM value was found to be significantly higher in female babies compared to expectant boys (p: 0.01). In the ROC analysis, it was found that the sβ-HCG MoM value was statistically significant (AUC: 56.6%, confidence interval: 0.516-0.615, p: 0.01) in identifying the female gender. The sensitivity of sβ-HCG MoM value in predicting the newborn gender was 66.3% and the specificity was 51.9% (cut off value: 0.855 MoM). PAPP-A MoM value was positively correlated with newborn weight (r: 0.175, p: <0.001) and height (r: 0.166, p: <0.001) and there was a very weak correlation between sβ-HCG MoM value and newborn height. (r: 0.099, p: <0.005) were monitored.

Conclusion: Our study showed that sβ-HCG MoM value, which is one of the first trimester screening test biochemical markers, is associated with fetal gender. In the first trimester, it is often not possible to determine the fetal sex precisely by ultrasonography. Therefore, sβ-HCG MoM value may be suggestive as it is a non-invasive method and does not require an additional cost in cases where sex determination is important, such as genetic diseases that are inherited by gender. In addition, in our study, it was observed that the PAPP-A MoM level in uncomplicated pregnant women gave information about parameters showing fetal development such as the height and weight of the newborn. We believe that this relationship will be further clarified by conducting comprehensive prospective studies in which many socio-demographic factors affecting fetal development are taken into account.

Keywords: PAPP-A, sβHCG, Fetal sex, Newborn weight

Yazışma adresi: Filiz ALKAN BAYLAN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 344 300 37 87 +90 544 470 43 28, Mail: drfilizalkan@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3117-7768, 0000-0002-9317-7926

Geliş Tarihi: 24.02.2021

Kabul Tarihi: 24.03.2021

DOI: 10.17517/ksuttd.886383

GİRİŞ

Fetüsün cinsiyeti ve yeni doğan ağırlığını tahmin etmeye yönelik çalışmalar çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır (1). Ultrasonun gebelerde kullanılmasıyla beraber bilimsel nitelik kazanan bu çalışmalar, özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester dönemlerine yoğunlaşmıştır (2, 3). Fetal ağırlığın bilinmesi düşük doğum ağırlıklı bebekler için neonatal bakım gereksinimi, perinatal mortalite ve morbidite konusunda fikir sağlayacak (4) diğer yandan makrozomik bebeklerde fetopelvik uyumsuzluğun öngörülmesini sağlayarak doğum şeklini belirlemede klinisyene yardımcı olacaktır (5). Fetal cinsiyetin belirlenmesi ise ebeveynlerin merakını gidermekle beraber X kromozomuna bağlı kalıtsal geçiş gösteren Duchene muskuler distrofi ve hemofili gibi bazı hastalıkların fetusta görülebilme olasılığının belirlenmesini sağlayacaktır (6).

Son yıllarda ultrasonun gelişmesi ve ileri ultrason tekniklerinin kullanılması ile fetal cinsiyeti birinci trimesterde belirlemeye yönelik çalışmalar artmıştır (7, 8). Ayrıca günümüzde tıbbi gereklilik halinde fetal cinsiyetin tayin edilmesinde koryon villus biyopsisi gibi fetal kayıba sebep olabilen invaziv yöntemler kullanılabildiği gibi (9), maternal dolaşımda fetal DNA analizi gibi non-invaziv yöntemler de kullanılabilmektedir (10).

Yeni doğan ağırlığı ırk, coğrafi konum, sosyoekonomik durum gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir (11). Ancak intrauterin dönemde fetusun gelişimini sağlayan temel yapı plasentadır ve büyük oranda plasentadan sentezlenen Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A), plasental yeterlilik hakkında bilgi vermektedir (12). Gebeliğin ilk üç ayında düşük seyreden PAPP-A düzeyleri, fetüste ikinci üç ay ve sonrasında fark edilebilir düzeye gelen büyüme geriliği, kötü gebelik sonuçları ve kötü yenidoğan sonuçları ile karakterize olabilmektedir (13, 14).

Biz bu çalışmamızda birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametrelerinden olan serum PAPP-A ve Serbest Human Koryonik Gonadotropinin (sβ-HCG) 0.5-2.5 MoM (Multiples of Medyan) aralığındaki değerlerinin, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyet ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı KSÜ Tıp Fakültesinden alındıktan sonra 01.01.2012 ile 01.10.2017 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde birinci trimester tarama testi yaptırmış olan 18-40 yaş arası hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerleri, kronik hastalık öyküsü, bebek cinsiyeti, yeni doğan ağırlığı ve doğum haftası hasta dosyaları taranarak kaydedildi. Çalışma için 37-42 hafta arasında doğum yapan gebeler seçildi. Doğumu hastanemizde gerçekleşmeyen, sigara kullanımı olan, kronik ve otoimmün hastalık öyküsü olan, çoğul gebeliği olan, fetal kromozomal veya konjenital anomaliye sahip bebek doğuran hastalar çalışma dışı bırakıldı.

11-14. gebelik haftasında midsagittal planda, nötral pozisyonda baş-popo mesafesi olarak bilinen CRL (Crown-Rump-Length) ve fetal ense kalınlığı olarak bilinen NT (Nuchal Translucency) ölçümleri yapılarak milimetre cinsinden kaydedildikten sonra aynı gün içinde hastalardan venöz kan alındı. Ultrason ölçümleri GE marka Voluson E6 (General Electric Systems Corporation, Australia) ile transabdominal olarak yapıldı. Alınan venöz kandan santrifüj edilerek ayrılan maternal serumda serbest sβ-HCG ve PAPP-A düzeyleri, Siemens Immulite 2000 cihazında, cihazın kendi kitleri kullanılarak kemiluminesans metodu ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlardan maternal yaş, ırk, kilo, boy ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri hesaplandı. Kişiyeye özel Down (trizomi21), Patau (trizomi 13) ve Edwards (trizomi 18) sendromu risk tayinlerinin yapılmasında Prisca yazılım programı kullanıldı. PAPP-A ve sβ-HCG MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki yayınlarda farklı MoM değerleri, sınır değer olarak kabul edildi (15-20). Bizim çalışmamıza da 0.5-2.5 MoM'u normal değerler olarak kabul edilerek bu sınırlar arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada tüm veriler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS)22.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Demografik veriler median (minimum-maximum) ve ortalama olarak verildi. Kategorik verilerin numerik verilerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, numerik verilerin birbirleriyle ilişkisinin yönü ve gücünün değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin ilişki seviyesi r (korelasyon katsayısı) düzeylerine bakılarak yorumlandı. ROC eğrisi sβ-HCG MoM değerlerinin yenidoğan cinsiyetini belirlemedeki etkinliğini saptamak amacıyla değerlendirildi. Tüm analizlerde p: ≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 519 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Ortanca yaş 31 olarak saptandı. Hastaların %55'i (n=285) vajinal yolla doğum yaparken, %45'i (n=234) ise sezaryen ile doğum yapmıştır. Yenidoğan bebeklerin cinsiyetine bakıldığında 264'ü (%50.8) erkek, 255'i (%49.2) kız idi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametrelerinin medyan (minimum-maksimum) değerleri yenidoğan cinsiyetine göre ayrılan gruplarda **Tablo 2**'de değerlendirilmiştir. PAPP-A, sβ-HCG ve PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan cinsiyeti arasında anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla p:0.565, p:0.345 ve p:0.792). sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde sβ-HCG MoM değerinin kız cinsiyet lehine yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p:0.01). Kız fetüslerde sβ-HCG

Tablo 1. Hastaların demografik ve biyokimyasal parametreleri

	Minimum	Maximum	Median	Ortalama ± SD
Gebe yaşı (yıl)	18	40	31	31.16±5.60
Yenidoğan boyu (cm)	31	59	51	50.48±3.18
Yenidoğan kilosu (gr)	750	4470	3250	3182.16±565.42
Doğum haftası	28	42	38.4	38.15±1.97
PAPP-A (mIU/mL)	0.54	28.40	2.8	3.38±2.60
sβ-HCG ((ng/mL)	5.26	293.00	35	43.10±31.95
PAPP-A (MoM)	0.51	2.47	1.03	1.10±0.42

SD: Standart Deviasyon, sβ-HCG: B-Human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

Tablo 2. Yenidoğan Cinsiyetine Göre Birinci Trimester Tarama Testi Biyokimyasal Parametreleri

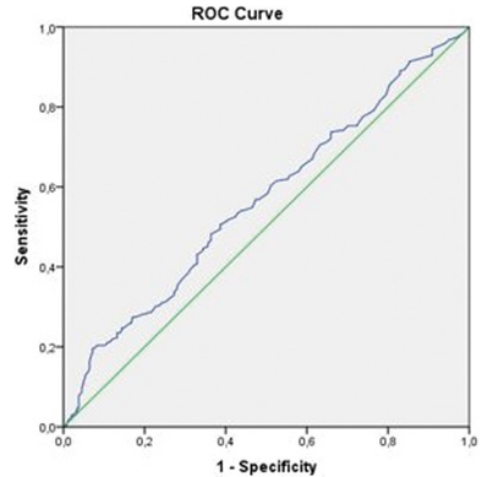
	KIZ	ERKEK	p
PAPP-A (mIU/mL)	2.95 (0.54 - 28.4)	2.765 (0.59 - 23.2)	0.565
sβ-HCG (ng/mL)	37.3 (7.49 - 257)	32.9 (5.26 - 293)	0.345
PAPP-A (MoM)	1.03 (0.51 - 2.47)	1.03 (0.51 - 2.43)	0.792
sβ-HCG (MoM)	1.04 (0.51 - 2.44)	0.93 (0.51 - 2.49)	0.010*

p<0.05 gruplar arası anlamlı istatistiksel fark (Mann-Whitney U testi)

MoM median değeri 1.04 iken erkek fetüslerde 0.93 olarak tespit edilmiştir.

sβ-HCG MoM değerinin kız yenidoğan cinsiyeti arasındaki ilişki **Şekil 1**'deki grafikte de görüldüğü üzere ROC analizi ile incelenmiştir. ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) %56.6 (%95 güven aralığı:0.516-0.615, p:0.01) olarak gözlenmiştir. Hesaplanan sβ-HCG MoM değeri için en uygun cut off değeri 0.855 (sensitivite: %66.3, spesifite: %51.9) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlığı ve boyu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde **Tablo 3**'de görüldüğü üzere biyokimyasal parametrelerden sadece PAPP-A MoM değeri ile yenidoğan ağırlığı arasında pozitif yönde, anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi (r: 0.175, p: <0.001). Yenidoğanın boyu ile biyokimyasal parametrelerden PAPP-A MoM değeri (r: 0.166, p: <0.001) ve sβ-HCG MoM değeri (r:0.099, p: <0.005) arasında ilişkili bulunmuştur.

**Şekil 1.** sβ-HCG MoM Değeri ve Yenidoğan Cinsiyeti ROC Eğrisi**Tablo 3. Birinci Trimester Tarama Testi Biyokimyasal Parametreleri İle Yenidoğan Ağırlığı ve Boyu Arasındaki İlişkisi**

	Yenidoğan Ağırlığı (gr)		Yenidoğan Boyu (cm)	
	r	p	r	p
PAPP-A (mIU/mL)	0.005	0.918	0.030	0.0493
sβ-HCG (ng/mL)	-0.017	0.699	0.018	0.688
PAPP-A (MoM)	0.175*	<0.001	0.166*	<0.001
sβ-HCG (MoM)	0.032	0.469	0.099**	0.025

*Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır(2-tailed)

**Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır(2-tailed). (Spearman korelasyon analizi)

Ayrıca yenidoğan bebeklerin cinsiyeti ile boyu (p: 0.143) ve ağırlığı (p: 0.09) arasında istatistiksel anlamlılığın olmadığı belirlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda komplikasyonsuz gebelerde, birinci trimester tarama testi bileşenlerinden olan sβ-hCG ve PAPP-A seviyeleri ve MoM değerleri ile yenidoğan ağırlığı, boyu ve cinsiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Fetal cinsiyet ve gravitenin, anöploidiler için ilk trimester taramasında kullanılan biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Illescas ve arkadaşları sβ-hCG ve PAPP-A seviyelerini kız fetüslerde daha yüksek bulmuşlardır (21). Steier ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, 35. haftadaki dişi fetüse sahip gebeliklerde, erkek fetüse sahiplere göre maternal serum hCG konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (22). Bu farklılık hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin, kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermesi ve bu nedenle maternal serum hCG'nin sentezini ve metabolizmasını etkileyebilmesiyle açıklanmıştır. Yaron ve arkadaşları, dişi fetüsü içeren gebeliklerde, fertilizasyondan sadece üç hafta sonra erkek fetüsü olanlara göre hCG düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (23). Son yapılan çalışmalardan birinde de invitro fertilizasyonda embriyo transferinden sonraki 15. ve 21. günlerde maternal serumda ölçülen hCG değerlerini kız fetüslerde erkek fetüslere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve hCG seviyelerini önemli ölçüde fetal cinsiyet ile ilişkilendirmişlerdir (24). Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen fertilizasyondan sonraki ilk aşamalarda yeterince gelişmediğinden, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin gebeliğin 2. haftasında serum hCG maternal düzeyindeki bu farklılığa başka bir neden aramışlar ve plasentada dişi fetüs ile erkek fetüs arasındaki farklılığın proteinlerin ekspresyonundan kaynaklandığını savunmuşlardır (24). g-aminobütirik asidin plasentadaki GABA-A benzeri reseptörler aracılığıyla hCG'nin biyosentezinde rol oynadığı gösterilmiştir (25). GABA-benzeri reseptörlerin alt birimlerinden bir tanesi kromozom Xq28 üzerinde lokalizedir. (26). Böylelikle GABA-A benzeri reseptörün proteinleri aktive olabileceği ve bu nedenle dişi fetüste hCG seviyelerinde artış gözlemleneceği vurgulanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde sβ-HCG MoM değeri kız fetüs taşıyan gebeliklerde daha yüksek olarak tespit edildi. Bununla beraber maternal hCG seviyeleri ile fetal cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (27).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PAPP-A MoM düzeyi ve yenidoğan ağırlığı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (r: 0.175, p: <0.001) olduğu görülmüştür (28-31). Yenidoğan boyu ile PAPP-A MoM değerleri arasındaki ilişki literatürde çelişkilidir. İlk trimester PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan boyu arasında pozitif korelasyon olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi (29) doğumda bakılan kordon kanında PAPP-A düzeyleri ile negatif korelasyon olduğunu

(32) ya da herhangi bir ilişkinin olmadığını (31) ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda yenidoğan boyu ile PAPP-A MoM değeri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (r:0.166, p:<0.001) gözlenmiştir. Literatürde sβ-HCG MoM değeri ile yenidoğan boyu arasında ilişki gözlenmezken (30), çalışmamızda çok zayıf bir (r: 0.099, p: <0.005) ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın en büyük limitasyonu örneklem büyüklüğü küçük olan tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Sonuçların tüm hasta popülasyonlarına yorumlanmasında ve genelleştirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, verilerimiz yenidoğan cinsiyeti ile ikili tarama testleri arasında kesin bir ilişki olduğunu doğrulayamamaktadır. Mevcut çalışmamızın retrospektif bir tasarıma sahip olması diğer bir limitasyonumuzdu. Bu nedenle erken gebelik sırasında fetal cinsiyet ayırımını daha etkili bir şekilde değerlendirmek için prospektif çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak; Birinci trimester tarama testi bileşenlerinden maternal serum sβ-HCG ve PAPP-A MoM değeri normal sınırlarda olan hastalarda, sβ-HCG MoM değeri fetüs cinsiyeti kız olan gebelerde daha yüksek izlenmektedir. Günümüzde fetal cinsiyetin %100 doğru belirlenebildiği invaziv ve non-invaziv yöntemler mevcuttur. Ultrasonografi ile de bebek pozisyonel olarak elverişli olduğu sürece yüksek doğruluk oranları ile fetal cinsiyet belirlenebilmektedir. sβ-HCG MoM değerinin fetal cinsiyeti belirlemedeki etkisi klinik anlamda yeterli değil gibi gözükse de invaziv ve non-invaziv yöntemlere göre daha ulaşılabilir, ucuz ve komplikasyonsuz olması nedeniyle sβ-HCG fetal cinsiyet öngörüsünde kullanılabilir. Maternal serum PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan boyu ve kilosu arasında literatürle uyumlu olarak zayıf pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Fetal gelişimi gösteren yenidoğanın boyu ve kilosunu etkileyen sosyo-demografik (gebenin beslenme düzeyi, maternal ve paternal boy, ırk, sigara kullanımı gibi) özelliklerinde hesaba katıldığı geniş kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması halinde bu ilişkinin daha da netleşeceği kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- 1- Blakely SB, Binghampton NY. The diagnosis of sex of the human fetus in utero. Am J Obstet Gynecol.1937;34:322-35.
- 2- Stephens JD, Sherman S. Determination of fetal sex by ultrasound. N. Engl J Med. 1983;309:984-949.
- 3- Weldner BM. Accuracy of fetal sex determination by ultrasound. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60:333-334.
- 4- Unterscheider j, O'donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comprasion of recent national publications. Am J Perinatol. 2015;32:307-316.
- 5- Mehta SH, Sokol RJ. Shoulder dystocia: risk factors, predictability and preventability. Semin Perinatol. 2014;38:188-193.
- 6- Pan X, Zhang C, Li X, Chen S, Ge H, Zhang Y, et al. Non-in-

- vasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application in X-linked disorder counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Dec;27(18):1829-33.
- 7- Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Gebeliğin ilk üç ayında ultrason muayenesinde fetal cinsiyet tayininin doğruluğu. *J Clin Ultrason.* 2016;44:272-277.
- 8- Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Sonografik fetal cinsiyet tayini. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64:50-57.
- 9- Jones TM, Montero FJ. Chorionic Villus Sampling. 2020 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- 10- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Ther.* 2019 Apr;23(2):291-299.
- 11- Bal T, Karakucuk S, Karakucuk SN. The correlation between amniotic fluid and neonatal weight. *MKÜ Tıp Dergisi.* 2019;10(37):36-40.
- 12- Kale İ, Gülerman HC, Moraloğlu Ö, Gürlek B, Yenicesu O, Sarıkaya E, et al. Association between low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and complications of pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22(1):25-35.
- 13- Whittle W, Chaddha V, Wyatt P, Huppertz B, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with 'unexplained' abnormal maternal serum screening results. *Clin Genet.* 2006;69(2):97-104.
- 14- Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Mar;37(3):253-265.
- 15- Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):258-262.
- 16- Kaijomaa M, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, et al. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2016 Dec;36(12):1115-1120.
- 17- Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1029-1036.
- 18- Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Simeonova-Krstevska S, Todorovska I, et al. Obstetric Outcome in Pregnant Patients with Low Level of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in First Trimester. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Jun 6;6(6):1028-1031.
- 19- Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016;36(2):178-182.
- 20- Cignini P, Savasta LM, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, Giorlandino C. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1227-1233.
- 21- Illescas T, Fernández C, Ortega D, de la Puente M, Coronado P, Montalvo J. Influence of gravidity and foetal gender on the value of screening variables in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Mar;167(1):14-17.
- 22- Steier JA, Myking OL, Bergsjø PB. Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 May;78(5):367-371.
- 23- Yaron Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A, Gull I, Lessing JB, Amit A, et al. Maternal serum HCG is higher in the presence of a female fetus as early as week 3 postfertilization. *Hum Reprod* 2002;17(2):485-489.
- 24- Lin S, Li R, Wang Y, Li M, Wang L, Zhen X, et al. Increased maternal serum hCG concentrations in the presence of a female fetus as early as 2 weeks after IVF-ET. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(7):102053. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102053.
- 25- Licht P, Harbarth P, Merz WE. Evidence for a modulation of human chorionic gonadotropin (hCG) subunit messenger ribonucleic acid levels and hCG secretion by gamma-aminobutyric acid in human first trimester placenta in vitro. *Endocrinology* 1992;130(1):490-496.
- 26- Ranna M, Sinkkonen ST, Moykkynen T, Uusi-Oukari M, Korpi ER. Impact of epsilon and theta subunits on pharmacological properties of alpha3beta1 GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *BMC Pharmacol* 2006;6:1.
- 27- Esh-Broder E, Oron G, Son WY, Holzer H, Tulandi T. Early maternal serum human chorionic gonadotropin (ss-hCG) levels and sex-related growth difference of IVF embryos. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(10):1491-1495.
- 28- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008;89: 174-178.
- 29- Dane B, Afacan İ, Dane C, Seval H, Koray M, Çetin A. Serum PAPP-A değeri ile doğum kilosu ve gebelik komplikasyonlarını öngörebilir miyiz? *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2008;18:372-376.
- 30- Aytan H, Çalışkan AC, Demirtürk F, Çimşir H, Bekar Ö, Acar MT. The association of first trimester PAPP-A, free b-hcg and nuchal translucency with fetal birth weight and length in uncomplicated pregnancies. *TJOD Derg* 2009;6:266-272.
- 31- Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:10-14.
- 32- Senses DA, Coskun A, Kiseli M, Berberoglu M, Kademir O, Yalvac S, et al. Is there a relationship between cord blood pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight and length? *Early Hum Dev.* 2007;83:479-482.